

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1907-1908. — N° 123.

TRAITEMENT

DES

PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PAR LES

INJECTIONS DE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 juillet 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis MANDY

Ex-Interne suppléant des Hôpitaux de Lyon

Ex-Interne des Hôpitaux de St-Etienne

Né à Villefranche (Rhône), le 6 décembre 1879.



LYON

IMPRIMERIES RÉUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

—
1908

TRAITEMENT
DES
PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PAR LES
INJECTIONS DE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1907-1908. — N° 123.

TRAITEMENT
DES
PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PAR LES
INJECTIONS DE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 juillet 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis MANDY

Ex-Interne suppléant des Hôpitaux de Lyon

Ex-Interne des Hôpitaux de St-Etienne

Né à Villefranche (Rhône), le 6 décembre 1879.



LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

1908

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

DOYEN HONORAIRE
M. LORTET.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER.

PROFESSEURS	
Cliniques médicales	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	TEISSIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD.
Clinique ophtalmologique	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales	FABRE.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Physique médicale.	PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique	X.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ.
Anatomie	CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie	BEAUVISAGE.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne.	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	RENAUT.
Anatomie pathologique	MORAT.
Médecine opératoire.	ROQUE.
Médecine expérimentale et comparée.	COLLET.
Médecine légale.	TRIPPIER.
Hygiène.	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.	ARLOING.
Pharmacologie	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS	
Physiologie, cours complémentaire.	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES		
Maladies des voies urinaires.	MM. ROCHET,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.	NOVE-JOSSERAND,	—
Hygiène administrative	LESIEUR,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie.	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—

AGRÉGÉS			
MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	TIXIER.	PATEL.	VORON.
PAVIOT.	REGAUD.	J. LÉPINE.	NOGIER.
SAMBUC.	COMMANDEUR.	LESIEUR.	MOUNEYRAT.
COURMONT (P.)	GAYET.	MARTIN (Et.).	LATARJET, ch...
CHATIN.	MOREL.	CAVAILLON.	
VILLARD.	NEVEU-LEMAIRE.	LAROYENNE.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. WEILL, *Président*; M. COLLET, *Assesseur*;
MM. LESIEUR et LAROYENNE, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MA SOEUR

En témoignage de ma profonde
affection et de mon éternelle
reconnaissance.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur WEILL

PROFESSEUR DE CLINIQUE INFANTILE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE LYON

Externat

MM. GANGOLPHE, ancien chirurgien-major de l'Hôtel-Dieu.

TIXIER, chirurgien des hôpitaux, agrégé à la Faculté.

WEILL, professeur de clinique infantile à la Faculté.

GAREL, médecin honoraire des hôpitaux.

DEVIC, médecin des hôpitaux.

JOSSERAND, médecin honoraire des hôpitaux.

Internat provisoire

MM. GAREL, médecin honoraire des hôpitaux.

ROQUE, médecin des hôpitaux, professeur à la Faculté.

GALLAVARDIN, médecin des hôpitaux.

COLLET, médecin des hôpitaux, professeur à la Faculté.

A LA MÉMOIRE DE

M. RABOT, médecin des hôpitaux.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE SAINT-ÉTIENNE

MM. MARTEL, chirurgien des hôpitaux.

BLANC, chirurgien des hôpitaux.

DESCOS, médecin des hôpitaux.

ROUX, médecin des hôpitaux.

AVANT-PROPOS

Le traitement des paralysies diphtériques par les injections de sérum antidiphtérique est de date récente et encore peu connu. C'est en 1898, que MM. Ferré et Mongour, de Bordeaux, en parlèrent pour la première fois. Mais c'est surtout M. Comby qui, depuis 1904, s'est fait l'ardent défenseur de cette méthode. Depuis cette époque, il a rapporté toute une série de cas de paralysies diphtériques traités par la sérothérapie, dont les résultats devaient entraîner les convictions et donner à la méthode l'impulsion qu'elle mérite. Tout récemment, M. Descos, médecin des hôpitaux de Saint-Etienne, a eu le plaisir d'apporter un nouveau cas de guérison à la déjà longue série des faits publiés.

C'est à lui que nous devons l'inspiration de ce travail, qu'il nous permette, sans plus attendre, de lui apporter ici nos remerciements bien sincères pour les conseils qu'il nous a donnés et toute notre reconnaissance pour l'amitié qu'il nous a toujours témoignée.

Nous avons commencé, dans notre travail, par retracer aussi fidèlement que possible l'histoire de la méthode de traitement, qui mérite à si juste titre une place pré-

pondérante dans la thérapeutique nouvelle de ces complications de la diphthérie. Puis, pensant que l'exposé des faits cliniques importe avant tout, nous avons réuni toutes les observations publiées postérieurement au travail de notre confrère, M. Mourniac, paru en février 1905, sur le même sujet.

La connaissance de ces faits cliniques devait nous entraîner à quelques considérations pathogéniques nouvelles. Enfin, nous nous sommes efforcé de réfuter les objections qu'on serait tenté d'adresser à cette nouvelle méthode de traitement, qui nous paraît d'un intérêt pratique énorme, et à la vulgarisation de laquelle nous serions trop heureux d'avoir pu contribuer pour une modeste part.

Mais auparavant, nous nous faisons un devoir de saisir l'occasion qui s'offre à nous pour adresser l'expression de notre vive gratitude à tous ceux qui, durant nos années d'études, nous ont fait profiter de leur enseignement et aidé de leurs conseils.

A nos maîtres des hôpitaux de Lyon, dont nous garderons le plus précieux souvenir.

Tout particulièrement :

A M. le professeur WEILL, qui, en nous faisant l'honneur de présider notre thèse, a bien voulu nous donner cette nouvelle preuve de la bienveillance qu'il nous a toujours montrée.

A M. le docteur JOSSERAND, dont l'amitié pour nous et la grande bonté se sont affirmées dans des circonstances douloureuses et récentes.

A nos maîtres des hôpitaux de Saint-Etienne, qui ont été pour nous des amis autant que des maîtres.

Nous remercions tout particulièrement M. le docteur Chambard-Hénon de la peine qu'il a bien voulu prendre pour nous fournir un document des plus intéressants.

Enfin, nous adressons un dernier regret à cette vie d'internat où nous avons eu le bonheur de contracter des amitiés que nous n'oublierons jamais.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

C'est en 1894, après la retentissante communication de Roux, au Congrès de Budapest, que s'installa rapidement et universellement la sérothérapie antidiphtérique dans le traitement de la diphtérie.

L'application de cette méthode au traitement des paralysies diphtériques, pour n'être pas beaucoup plus récente, ne semble pas avoir pris le même essor.

En effet, quelques mois après la communication de Roux, un oculiste allemand, Schmidt Rimpler, faisait connaître les résultats satisfaisants obtenus dans trois cas de paralysie de l'accommodation, consécutifs à la diphtérie et traités par des injections de sérum de Behring.

Ces faits passèrent presque inaperçus, tellement, qu'en 1896, au Congrès de Nancy, M. Haushalter déclarait que le sérum antidiphtérique était impuissant à prévenir les paralysies diphtériques, et en tout cas, incapable de les faire rétrocéder.

Malgré un cas fort intéressant publié par M. Rolland (*Poitou Médical*, 1897), cette opinion était confirmée deux ans plus tard par M. Plicque, qui, dans un article

(*Presse Médicale*, 1898), consacré au traitement des paralysies diphtériques, ne fait aucunement mention des injections de sérum antidiphtérique.

Cependant, la même année, le professeur Ferré, de Bordeaux, étudiait les effets de la toxine diphtérique sur les oiseaux. Après avoir provoqué chez eux des accidents paralytiques analogues à ceux qu'on rencontre chez l'homme, il arrivait à cette constatation du plus haut intérêt, à savoir que les injections de sérum antidiphtérique guérissaient les deux tiers des animaux. Ces résultats devaient faire faire un grand pas à la question, et en février 1900, M. Mongour rapportait à la Société de médecine et chirurgie de Bordeaux plusieurs observations de paralysies diphtériques guéries par la sérothérapie. M. Dague (thèse de Bordeaux, 1900) réunissait ces faits et montrait que les paralysies diphtériques sont curables par le sérum. L'année suivante, M. Ballan (thèse de Bordeaux, 1901) concluait entre autres choses, que « le sérum antidiphtérique a une action manifeste contre les paralysies pouvant survenir pendant et après le cours de cette infection, qu'il annihile l'action nocive que possède la toxine diphtérique sur les centres nerveux des individus atteints, et que, même à hautes doses, il n'a aucune action nocive sur l'organisme ». MM. Barbier et Lobligeois, à la Société médicale des hôpitaux de Paris (1901), parlant des accidents tardifs d'intoxication grave dans la diphtérie, sans s'appliquer directement aux paralysies, s'expriment en ces termes: « ...bien des cas de diphtérie grave s'aggravent parce qu'on se montre trop économe de sérum... On se base trop sur l'âge du malade pour fixer la dose nécessaire, alors qu'on

ne devrait tenir compte que de la gravité des phénomènes d'intoxication, pour augmenter la dose classique et la répéter autant de fois que les phénomènes d'intoxication n'auront pas rétrocedé... ».

Puis, de nouveaux cas de paralysies diphtériques guéries par le sérum sont publiés par MM. Ginestous et Soulé, de Bordeaux, et dès lors, cette question va s'enrichir de faits plus nombreux et de discussions plus intéressantes.

En effet, à la Société médicale des hôpitaux de Paris (janvier 1903), M. Comby, répondant à une communication de M. Aubertin, déclare « qu'il croit, comme M. Aubertin, que la sérothérapie peut prévenir les paralysies diphtériques, mais qu'il n'est plus de son avis quand celui-ci affirme que le sérum n'a aucune action sur la paralysie constituée ». M. Barbier se range entièrement à cette opinion, à l'appui de laquelle vient une nouvelle observation de M. Vergely (*J. de médecine de Bordeaux*, 1903), où il est démontré que sur des accidents cardiaques, consécutifs à une angine diphtérique grave, la digitale et la caféine ayant échoué, la guérison fut obtenue grâce aux injections de sérum.

En même temps, M. le professeur Ferré, au Congrès de Madrid, 1903, fait connaître « qu'au cours d'une diphtérie qui présente des accidents toxiques graves, ou bien au déclin d'une diphtérie en apparence guérie, on doit avoir recours, comme moyen curatif, aux injections de sérum, même en injections intra-veineuses, pour agir plus vite et à la dose de 10 cc. tous les trois ou quatre jours ».

Comme on le voit, la question prend de l'importance et se précise.

Néanmoins, elle ne semble pas prendre l'extension qu'elle mériterait, et nous n'en voulons pour preuve que ce fait, à savoir qu'aucun traité classique, paru à cette époque, ne fait mention ou ne semble préoccupé des résultats déjà publiés et connus. C'est ainsi que MM. Sevestre et Martin, dans leur article : *Diphtérie* (in *Traité des maladies de l'enfance*, édition 1904), s'expriment ainsi : « Quant à l'action que l'injection de sérum pourrait exercer sur une paralysie diphtérique préexistante, nous pensons qu'il n'y a guère à y compter. Le sérum peut bien, par son action sur les toxines, empêcher le développement d'une lésion; mais, lorsque celle-ci est constituée, il n'a plus de prise sur elle. Comby et Barbier ont bien rapporté récemment certains cas où le sérum aurait guéri des paralysies existantes après un temps plus ou moins prolongé; nous n'avons jamais observé rien de semblable. »

Et cependant, les faits cliniques déjà assez nombreux vont s'enrichir d'observations des plus concluantes. M. Marfan fait connaître à la Société de Pédiatrie (mai 1904) que le sérum de Roux agit sur les paralysies diphtériques et qu'il a recours systématiquement à ce mode de traitement. Dans un mémoire paru en juillet 1904 (*Archives de médecine des enfants*), M. Comby publie cinq cas de paralysie guéries par le sérum. En janvier 1905, M. Pillon rapporte une observation aussi concluante que les précédentes. C'est quelque temps après que, dans son travail inaugural, M. Mourniac (thèse de Paris, février 1905) réunissait 18 cas favorables et résumait alors l'état actuel de la question en concluant « que l'efficacité du sérum antidiphtérique est démontrée par

des faits expérimentaux chez l'oiseau et par des faits cliniques suffisamment nombreux, qu'il faut injecter tous les malades atteints de paralysie diphtérique, que les accidents sériques, rares du reste, sont absolument négligeables, et que la dose de sérum à injecter et le nombre d'injections à pratiquer sont variables suivant l'âge du malade, suivant la gravité et la durée de la paralysie ».

Depuis cette époque, le docteur Chambon (*Année médicale de Caen*, 1905) faisait connaître que sur 5 paralysies diphtériques traitées par le sérum, il avait obtenu 4 guérisons.

Successivement, M. Comby, à deux reprises différentes (Soc. de Pédiatrie, avril 1906 et Soc. médicale des hôpitaux, juin 1906) apportait 3 nouveaux cas de paralysies diphtériques tardives, guéries complètement et rapidement par les injections répétées de sérum anti-diphtérique, tandis que M. Mongour (Soc. de méd. et chirurg. de Bordeaux, novembre 1906) publiait 3 nouveaux cas des plus favorables. Beaucoup plus récemment encore, la Société médicale des hôpitaux de Paris s'intéressait tout particulièrement à quatre nouveaux cas de M. Comby (mai, 1907), puis à une communication de MM. Sicard et Barté (décembre, 1907), où l'exposé comparatif de quatre observations montrait bien ce qu'on est en droit d'attendre de ce traitement.

Enfin, nous avons eu le plaisir de voir personnellement ces résultats entièrement confirmés par une très intéressante observation de MM. Descos et Vial, de Saint-Etienne (*Loire Médicale*, 15 juin 1908), qui est venue augmenter la déjà longue série de faits cliniques que nous avons consignés dans ce travail.

CHAPITRE II

Faits cliniques.

La question du traitement des paralysies diphtériques par les injections de sérum antidiphtérique a été déjà traitée, comme nous l'avons dit, par M. Mourniac (in thèse de Paris, février 1905), qui ne réunissait pas moins de 18 observations. Nous n'avons voulu réunir ici que les observations publiées postérieurement à cette époque, renvoyant, pour toutes les autres, à l'intéressant travail de notre confrère.

OBSERVATION I

(D^r CHAMBON. *Année méd. de Caen*, 1905.)

G..., fillette de 6 ans, atteinte le 18 janvier 1904 d'une angine à fausses membranes présentant un ensemble de signes suffisamment nets pour poser le diagnostic ferme d'angine diphtérique.

Injection de sérum quarante-huit heures après le début de l'angine.

Vingt-quatre heures après les fausses membranes commencent à se détacher.

Guérison de l'angine en cinq jours (22 janvier).

Le 25 janvier 1904, huit jours après le début de l'angine,

quatre jours après la disparition des fausses membranes, apparition des signes de paralysie du voile du palais.

Je vois l'enfant trois jours après le début des troubles nerveux.

Injection de 10 cc., suivie de deux autres injections pareilles pratiquées de deux jours en deux jours.

Le 3 février, sept jours après le début, amélioration des troubles de la déglutition.

Le 10 février, l'enfant est guérie; le nasonnement a disparu; la voix est bien articulée; le réflexe pharyngien existe.

Les accidents paralytiques ont duré dix-sept jours.

La guérison a été obtenue en dix jours.

OBSERVATION II

(D^r CHAMBON, *Année méd. de Caen*, 1903.)

H..., fillette de 6 ans, atteinte d'angine à fausses membranes le 21 juillet 1903.

La réponse du laboratoire de bactériologie de Caen étant positive, je fis une première injection de 20 cc. de sérum, le 24 juillet, c'est-à-dire trois jours après le début.

Défervescence, chute des fausses membranes et guérison de l'angine quatre jours plus tard.

Le 30 juillet, neuf jours après le début de l'angine et trois jours après la chute des fausses membranes, l'enfant présente du nasonnement, la parole devient lente et scandée, la lutté est immobile et insensible.

Les 1^{er}, 2 et 3 août, injection de 10 cc.

Le 16 août, toute trace de paralysie a disparu.

Durée totale de la paralysie seize jours.

Durée du traitement quatorze jours.

OBSERVATION III

(D^r CHAMBON. *Année méd. de Caen*, 1905.)

Br..., fillette de 6 ans, est atteinte, le 7 mai 1904, d'angine blanche, accompagnée d'adénopathie légère et de fièvre modérée. En mon absence, un confrère appelé fait une injection de 20 cc., le lendemain matin.

Disparition des fausses membranes en trois jours.

Quatre jours après la chute des fausses membranes (14 mai), signes légers de paralysie du voile.

Traitement par le sérum le lendemain.

Amélioration du nasonnement trois jours plus tard, et, le 20 mai, l'enfant peut être considérée guérie de sa paralysie limitée.

OBSERVATION IV

(D^r CHAMBON. *Année méd. de Caen*, 1905.)

G..., 5 ans. Angine diphtérique débutant d'une façon très discrète, sans réaction générale marquée.

Le troisième jour, les fausses membranes, très limitées jusque-là, s'étendent rapidement et la réponse du laboratoire confirmant le diagnostic, je fis une injection de 20 cc. et une deuxième injection vingt-quatre heures plus tard, devant l'extension rapide des fausses membranes qui enchaînent la lnette.

Guérison sans incident après cette deuxième injection.

Huit jours plus tard, l'enfant se met à nasonner. Le lendemain, elle manque de s'étrangler et rejette du lait par les narines.

Enfin, deux jours plus tard, elle accuse des douleurs dans les jambes et refuse de marcher.

Je la revois au moment de l'apparition de ce dernier symptôme.

Immédiatement, elle est soumise aux injections de sérum à la dose de 10 cc., tous les deux jours pendant dix jours.

A la quatrième injection, l'amélioration est franche, la déglutition redevient facile, le timbre de la voix plus clair, les réflexes rotuliens reparaissent, et quinze jours après le début de la paralysie qui paraissait vouloir être sérieuse, puisqu'à deux reprises l'enfant a présenté de l'incontinence d'urine diurne, la guérison est définitive.

OBSERVATION V (résumée)

(D^r CHAMBON, *Année méd. de Caen*, 1903.)

André A..., âgé de 4 ans. Enfant lymphatique, avec adénopathie cervicale chronique et hypertrophie des amygdales.

Scarlatine à 3 ans et demi, durant laquelle l'angine avait déterminé une telle dysphagie et une gêne respiratoire si bruyante qu'on pratique une injection préventive de sérum antidiphthérique pour se mettre à l'abri de l'apparition possible d'une telle complication.

Amygdalotomie six mois plus tard (9 avril 1904), à Orléans.

Trois jours plus tard, l'enfant, de retour en Normandie, est prise de mal de gorge et le 14 avril 1904 son état est sérieux : facies pâle, bouffi ; température 39°2 ; pouls 136 ; respiration bruyante et précipitée ; toux rauque ; voix sourde ; léger tirage sus-sternal.

Du côté de la gorge, existence de deux larges fausses membranes sur la base d'implantation des amygdales et d'une troisième sur la paroi postérieure du pharynx.

Injection de 10 cc. de sérum immédiatement.

Traitement local par des lavages. Pulvérisations. Inhalations d'oxygène. Lotion tonique. Quinine.

Le lendemain matin, 15 avril, état stationnaire, température 39°5; pouls 130; tirage léger. Pas de suffocation; les fausses membranes ne sont pas tombées.

Même traitement. — Le soir, état général moins bon. Température 39°8. Pouls 140. Etat local sans modifications. Nouvelle injection de 20 cc. Nuit mouvementée avec accès de suffocation.

16 avril. — Détente. Température 38°4. Pouls 130. Dyspnée sans accès de suffocation. Les fausses membranes commencent à se détacher.

A partir du 17 mai, amélioration progressive, chute des fausses membranes, aspect normal de la gorge.

Le 5 mai, apparition des premiers signes de paralysie par le voile du palais.

Le 7 mai, injection de 10 cc. de sérum. Puis paralysie, ou plutôt parésie des membres inférieurs avec abolition des réflexes rotuliens et achilliens.

Le 15 mai, paralysie des muscles des gouttières vertébrales telle que l'enfant est obligé de conserver le décubitus dorsal.

Durant ces dix jours, on a injecté régulièrement tous les deux jours 10 cc. de sérum, mais malgré cela, le 20 mai, paralysie des membres supérieurs. Les muscles respiratoires et de la muqueuse sont épargnés. Les sphincters fonctionnent.

Le 23 mai, paralysie des muscles du pharynx. Alimentation par la sonde.

Le 28 mai, l'enfant succombe brusquement dans la nuit au collapsus cardiaque.

En résumé, les accidents paralytiques ont duré vingt-trois jours. Pendant son angine, l'enfant a reçu 60 cc. de sérum en deux fois. Pendant la phase de paralysie, injection de 10 cc. tous les deux jours, soit en tout 110 cc.

OBSERVATION VI

(D^r COMBY. Soc. de pédiatrie, avril 1906.)

Homme de 50 ans, artério-scléreux. — Angine diphtérique méconnue. — Quelques semaines après, paralysie diphtérique grave. — Guérison rapide par les injections de sérum.

Un Brésilien de 50 ans contracte à Lisbonne, où il était de passage, une angine grave pour laquelle il n'a subi qu'un traitement local. Etant à Paris, quelques jours plus tard, il éprouve d'abord du nasonnement et un reflux des liquides par le nez en buvant. Ces troubles que nous avons pu retrouver par l'interrogatoire furent éphémères. Quelques semaines après, le malade éprouve de la difficulté à marcher et bientôt ne peut plus quitter la chambre. La difficulté de la marche s'accroît dans l'obscurité et rappelle un peu l'ataxie. Signes d'athérome artériel, souffle systolique de l'aorte. Perte des réflexes rotuliens, pas de troubles de la sensibilité cutanée.

Pensant à la diphtérie, tout en faisant des réserves sur une lésion artérielle de l'axe nerveux, nous prescrivons des injections de sérum de Roux. Le docteur Irsch-Wall pratique lui-même quatre injections de sérum (80 cc. en quatre jours). Amélioration presque immédiate, et en huit jours paralysie guérie. Tolérance parfaite pour le sérum; pas d'érythème sérique. Pas d'albuminurie.

OBSERVATION VII

(D^r COMBY. Soc. de pédiatrie, avril 1906.)

Fille de 14 ans et demi. — Angine grave il y a deux mois. — Paralysie passagère du voile du palais, puis paralysie

des membres et du tronc. — Guérison rapide par les injections de sérum.

Une jeune fille de 14 ans et demi entrée à l'hôpital des Enfants le 24 mars 1906, aurait eu le 15 janvier une angine grave avec fausses membranes qui n'a pas été traitée par le sérum.

Peu de temps après, nasonnement et reflux des liquides par le nez. Strabisme avec diplopie. Ces troubles ont été peu durables.

Il y a quinze jours, difficulté croissante de la marche, puis paralysie complète des membres inférieurs. L'enfant ne peut se tenir debout; réflexes rotuliens abolis, sensibilité conservée. Les membres supérieurs sont atteints à un moindre degré; l'enfant remue les bras, mais ne peut serrer les objets qu'elle prend. Couchée, elle ne peut s'asseoir seule dans son lit. Elle ne peut lever la tête. Il y a paralysie des muscles du tronc et de la nuque.

Excitabilité faradique et galvanique presque abolie dans un très grand nombre de muscles.

On fait le 25 et le 26 mars deux injections de 20 cc. de sérum de Roux, suivies, les 27, 28 et 29 mars, de trois injections de 10 cc. (en tout 70 cc. en cinq jours).

Dès le second jour l'enfant remue les jambes avec plus de facilité; à la fin du traitement, elle remue la tête et peut s'asseoir sur son lit.

Puis, elle se tient debout et enfin elle marche.

Guérison complète en une semaine; cependant les réflexes rotuliens et achilléens restent abolis.

Comme accidents du sérum, nous relèverons ici une albuminurie éphémère et une éruption sérique morbilliforme, le 13 avril (quinze jours après la dernière injection de sérum).

OBSERVATION VIII

(D^r COMBY. Soc. méd. des hôp., juin 1906.)

Fille de 4 ans. — Angine diphthérique méconnue il y a quatre semaines. — Phénomènes paralytiques graves. — Injections répétées de sérum antidiphthérique. — Guérison.

Fillette de 4 ans, maigre, pâle, sans force, ne pesant pas plus de 11 kilos 200, entre à l'hôpital des Enfants malades le 29 mai 1906.

Elle ne peut marcher, ni même se tenir debout; elle est paralysée, dit la mère; devant l'absence de renseignements sur la maladie qui a précédé, nous sommes obligés de faire un diagnostic par exclusion.

Nous éliminons successivement la paralysie infantile atrophique, le mal de Pott, la myélite transverse, la paralysie hystérique et nous aboutissons au diagnostic de polynévrite. Cette polynévrite, vu ses caractères, nous l'attribuons à la diphthérie et immédiatement nous prescrivons des injections de sérum en série (20 cc. pendant deux jours, 10 cc. pendant trois jours, en tout 70 cc. en cinq jours).

Les symptômes, avant la première injection de sérum, étaient : paralysie motrice des membres inférieurs, avec conservation de la sensibilité et abolition des réflexes tendineux.

L'enfant remue un peu les jambes dans son lit, mais elle s'effondre littéralement quand on veut la mettre debout. Membres très amaigris, mais sans atrophie localisée. Les membres supérieurs sont mobiles, mais sans force. La tête se meut assez bien sur le cou, mais l'enfant ne peut s'asseoir sur son lit. D'ailleurs, l'examen électrique fait par M. Weill montre une diminution très notable de l'excitabilité galvanique et faradique, sans réaction de dégénérescence, au

niveau des muscles triceps fémoraux, carrés des lombes, longs dorsaux, etc.

Il n'y a pas actuellement de paralysie véritable du voile du palais ; les liquides ne reviennent pas par le nez. Mais il existe un léger nasonnement, et quand l'enfant boit, elle est prise de toux assez pénible à la manière des personnes qui avalent de travers. Il y a donc un certain degré de paralysie pharyngée.

Examen des urines négatif.

Rien au cœur.

Rien aux poumons.

Après avoir examiné la malade, posé un diagnostic et prescrit un traitement, nous apprenons que l'enfant a eu réellement, il y a quatre semaines, une mauvaise angine non traitée par le sérum. Très affaiblie par cette maladie, l'enfant aurait eu, huit ou dix jours plus tard, cet état paralytique qui n'a fait que s'accroître en prenant de jour en jour un caractère plus inquiétant.

Le résultat de la sérothérapie a été aussi satisfaisant que dans les cas précédents.

Deux jours après la première injection, l'enfant remue les membres avec beaucoup plus d'aisance. Mise par terre et soutenue par les bras, elle ne s'affaisse plus ; la voix a un timbre plus net ; elle avale plus facilement et ne tousse que rarement en buvant.

Après la dernière injection de sérum, cinquième jour du traitement, l'enfant peut marcher avec un aide, ne tousse plus en buvant et sa voix a un timbre absolument normal.

Déjà depuis deux jours l'enfant peut s'asseoir toute seule sur son lit, ce qui était absolument impossible avant les injections de sérum.

Bientôt nous voyons ses joues se colorer, l'état général s'améliorer, la maigreur disparaître et quand l'enfant quitte l'hôpital elle a augmenté de 1 kilo en quinze jours.

OBSERVATION IX

(D^r SICARD, *Soc. méd. des hôpit.*, juin 1906.)

Homme de 40 ans, atteint le 14 janvier 1906 d'angine diphtérique contrôlée bactériologiquement.

Trois injections de 15 cc. chacune sont pratiquées : la première le 15 janvier, la seconde le 17, la troisième le 20.

La guérison de l'angine est complète et jusqu'au 16 février le malade peut reprendre ses occupations d'employé de commerce.

A cette date apparaissent les signes d'une paralysie vélo-palatine à distribution classique et le malade entre à l'hôpital le 24 février.

L'examen clinique confirme le diagnostic porté.

Une injection de 20 cc. de sérum est faite le 26 février.

Le 4 mars, la paralysie s'étend aux membres inférieurs.

Une seconde injection de même dose est pratiquée le 6 mars.

Le 14 mars, les membres supérieurs deviennent parétiques. On renouvelle l'injection de sérum au même taux.

Le 22 mars, le malade meurt brusquement dans une syncope qui avait été précédée de phénomènes bulbaires, de dyspnée, de tachycardie, d'angoisse.

Autopsie. — Lésions de dégénérescence wallérienne des nerfs rachidiens et surtout des nerfs phréniques, avec les altérations cytolytiques des grosses cellules des cornes antérieures que l'on est habitué à rencontrer dans ces cas.

OBSERVATION X

(D^r MONGOUR, *Soc. de méd. et chir. de Bordeaux*, nov. 1906.)

Enfant de 23 mois. Diphtérie méconnue pendant huit jours. Début du traitement en pleine paralysie diphtérique du voile du palais.

Premier jour : 40 cc.

Deuxième jour : 30 cc.

Troisième jour : 30 cc.

Quatrième jour : 10 cc.

La paralysie commence à régresser.

Douze jours après, il ne persiste plus qu'un léger nasonnement.

On continue les injections à la dose de 10 cc. par jour jusqu'à la disparition complète des accidents.

Guérison.

OBSERVATION XI

(D^r MONGOUR. *Soc. de méd. et chir. de Bordeaux*, nov. 1906.)

Fillette de 6 ans : diphtérie bénigne comme localisation pseudo-membraneuse.

Injection de 20 cc.

Dans les quarante-huit heures disparition des fausses membranes ; mais l'enfant reste triste et abattue ; elle marche difficilement. On continue le sérum, 10 cc.

Au onzième jour, apparition d'une paraplégie totale.

Injection quotidienne : 20 cc.

Guérison au vingt-quatrième jour.

OBSERVATION XII

(D^r MONGOUR. *Soc. de méd. et chir. de Bordeaux*, nov. 1906.)

Fillette de 3 ans : diphtérie locale grave.

Au quatrième jour, paralysie du voile du palais.

Signe particulièrement inquiétant : l'enfant ne peut tenir sa tête et la laisse retomber sur l'épaule droite.

Injection quotidienne de 20 cc. de sérum.

Guérison de la paralysie le dix-septième jour après son début.

OBSERVATION XIII

(D^r COMBY. Soc. méd. des hôpit. de Paris, mai 1907.)

Fille de 14 ans. — Angine diphtérique traitée par le sérum, mais trop tard. — Paralysie un mois après. — Injections répétées de sérum de Roux (70 cc. en quatre jours). — Guérison rapide sans accident sérieuse.

Une jeune fille de 14 ans entre à l'hôpital des Enfants le 30 octobre 1906, pour des accidents paralytiques.

Elle a été prise de mal de gorge le 22 septembre; le 25 seulement, au quatrième jour de son angine, elle entre au pavillon de la diphtérie; on lui fait deux injections de sérum de Roux.

Elle sort guérie le 18 octobre, après trois semaines de séjour.

Cependant sa voix était un peu nasonnée et elle ne tarda pas à présenter du rejet des liquides par le nez (paralysie du voile).

Au bout de quelques jours, ces symptômes s'atténuèrent pour réapparaître le 28 octobre.

Au moment de l'entrée dans mon service, la malade a un nasonnement très accusé et rejette les liquides par le nez à chaque tentative d'ingestion. Le voile du palais pend inerte et insensible à la piqure; les piliers conservent leur sensibilité. Pas de paraplégie, réflexes rotuliens conservés.

Le 31 octobre, première injection de 20 cc. de sérum de Roux.

Le 1^{er} novembre, deuxième injection de 20 cc.; le 2 encore 20 cc.; le 3 quatrième injection de 10 cc. (soit 70 cc. en quatre jours).

Dès le lendemain de la première injection, la voix est moins nasonnée, le teint plus coloré, l'état général meilleur.

Le quatrième jour du traitement, on a constaté que le

nasonnement a entièrement disparu et que les liquides ne sont plus rejetés par le nez.

Guérison complète sans le moindre accident sérieux.

OBSERVATION XIV

(Dr J. COMBY, Soc. méd. des hôpit., mai 1907.)

Fille de 5 ans. — Angine diphthérique grave traitée par le sérum. — Paralysie cinq semaines après. — Guérison rapide par les injections de sérum (30 cc. en deux jours). — Pas d'accidents sériques.

Une fillette de 5 ans entre dans mon service, à l'hôpital des Enfants malades, le 24 novembre 1906.

Le 5 octobre précédent elle aurait eu une angine diphthérique grave soignée à domicile.

Pendant quatre jours elle fut très malade.

Elle reçut à ce moment deux injections de sérum de 20 cc. chacune.

Elle eut de l'albuminurie jusqu'au 10 novembre.

A son entrée, absence de toute albuminurie.

12 novembre. — Puis on a constaté de la dysphagie avec reflux des liquides par le nez.

Actuellement tous les signes de paralysie du voile du palais existent, sans caractères de gravité.

Néanmoins nous pratiquons le 25 novembre une première injection de sérum de Roux (20 cc.), suivie d'une deuxième injection de 10 cc.

26 novembre. — A ce moment, la paralysie ayant disparu et l'enfant paraissant guérie, nous jugeons inutile de continuer.

OBSERVATION XV

(Dr COMBY, Soc. méd. des hôpit., mai 1907.)

Femme de 25 ans. — Angine diphthérique traitée par le sérum. — Deux mois plus tard, paralysie du voile du

palais, puis des membres. — Guérison rapide par les injections de sérum (70 cc.).

Le 6 avril 1907, j'étais appelé à voir, avec le docteur G. Netter, un enfant de 5 ans atteint du croup, contaminé par une bonne qui, atteinte d'angine diphtérique deux mois auparavant, avait été soignée à l'hôpital d'Aubervilliers, et venait de reprendre son service depuis quelques jours.

Bientôt on note qu'elle avait du nasonnement de la parole et qu'elle rejetait les liquides par le nez. Puis les jambes se prennent et elle présente de la paraplégie.

Je conseille au docteur G. Netter de lui faire des injections successives et répétées de sérum de Roux.

Après une injection de 30 cc., la malade est envoyée à l'hôpital Lariboisière, dans le service du docteur Launois.

Elle est restée huit jours dans ce service, dont l'interne, M. Claude, a bien voulu lui faire, les deux premiers jours de son arrivée, deux injections de 20 cc. de sérum chacune (soit en tout 70 cc.).

La malade est partie au bout de huit jours allant très bien.

OBSERVATION XVI

(D^r COMBY. *Soc. méd. des hôpit.*, mai 1907.)

Garçon de 7 ans. — Angine diphtérique grave traitée par le sérum. — Paralysie du voile. — Plus tard paralysie de l'accommodation. — Guérison rapide par les injections de sérum (80 cc. en six jours).

Nicolas, âgé de 7 ans, fils du docteur Papayanopoulos, à Eski-Chéhir (Turquie d'Asie), ayant contracté une angine diphtérique grave le 7 octobre 1906, fut traité par son père avec 130 cc. de sérum de l'Institut impérial de Constantinople.

La paralysie précoce du voile du palais a duré vingt-sept jours, puis disparut complètement.

Aussitôt la paralysie de l'accommodation commença : difficulté pour lire les caractères les plus gros, impossibilité de voir les lettres plus petites qui apparaissent comme des hachures.

Vers les septième et huitième jours avec la paralysie de l'accommodation la paralysie du voile du palais reparut, mais plus légère.

Les deux paralysies ont duré vingt-deux jours.

L'enfant est devenu très maigre, pâle, et le 25 novembre il a souffert d'une fièvre continue : soir 39°5; matin 38°5.

La quinine fut donnée trois jours de suite avant la sérothérapie, mais sans effet.

La médication locale pour les yeux, les collyres à l'ésérine, à la pilocarpine, à la duboisine, ne produisant aucun effet, même après huit jours, je résolus de suivre les conseils de M. Comby.

Le 28 novembre, je recommençais les injections de sérum, pendant deux jours 20 cc., puis injections de 10 cc. pendant quatre jours (en tout 80 cc.).

28 novembre. — Température : matin, 38°5.

Pouls : 100.

Température : soir, 38°7.

Pouls : 105.

Injection de 20 cc.

29 novembre. — Température : matin, 37°7.

Pouls : 110.

Pas d'albumine, ni de sucre dans les urines.

Deuxième injection de 20 cc.

L'enfant dit qu'il voit mieux et demande à lire les lettres moyennes qu'il ne voyait pas auparavant. Il les distingue assez bien.

En même temps, nous constatons que la paralysie du voile a presque totalement disparu.

30 novembre. — Température : matin, 36°5; soir, 37°2.

Pouls : 100.

Injection de 10 cc. de sérum.

L'amélioration se maintient et l'enfant demande à lire les lettres les plus petites qu'il lit en effet facilement.

1^{er} décembre. — Température : matin et soir 36°9.

Pouls : 94.

Injection de 10-cc. de sérum.

2 et 3 décembre. — Injection de 10 cc. de sérum.

La fièvre n'a plus reparu.

Aussitôt l'enfant a repris ses belles couleurs, l'appétit est revenu avec la gaîté, il engraisse à vue d'œil, joue avec entrain, aime à lire les lettres qu'il ne voyait pas. Il a retrouvé sa vue d'autrefois et demande à retourner à l'école.

OBSERVATION XVII

(D^{rs} SICARD et BARBÉ. *Soc. méd. des hôpit. de Paris*, déc. 1907.)

Paralysie diphtérique généralisée progressive traitée par des injections répétées de sérum antidiphtérique (540 cc.). — Guérison. — Absence d'anaphylaxie.

Homme de 23 ans, sans antécédents morbides. Ni syphilis, ni alcoolisme.

Le 15 août 1907, il est soigné par le docteur Chesneau, de Saint-Germain-en-Laye, pour une angine diphtérique.

Une injection de sérum de 15 cc. est faite le jour même.

Le lendemain, nouvelle injection de 10 cc.

Le surlendemain, troisième et dernière injection de 10 cc.

Le malade se rétablit rapidement; mais vers le 8 septembre débutent des signes de paralysie vélo-palatine.

Le 15 septembre, extension de la paralysie aux membres inférieurs, et le 25 septembre aux membres supérieurs, si bien que le malade reste complètement impotent à l'hôpital le 29 septembre.

A cette date, outre la paralysie pharyngo-palatine très accusée, on constate de la parésie des orbiculaires palpé-

braux et buccaux et de la langue, de la paralysie de l'accommodation, de la paralysie des membres inférieurs, de la parésie des membres supérieurs.

Tous les réflexes tendineux sont abolis.

Le malade ne peut se lever, s'asseoir, se servir de ses mains.

La déglutition est des plus pénibles.

Amaigrissement notable.

Pouls entre 120 et 130 avec température normale.

Le traitement sérothérapique est institué à la dose quotidienne de 20 cc.

Vers la huitième injection, disparition de la paralysie de l'accommodation.

Pouls tombe de 130 à 90.

Mais ce n'est que vers la quinzième injection que les troubles paralytiques des muscles bulbaires s'amendent et que peu à peu s'atténue également la paralysie des membres inférieurs et supérieurs.

Les injections sont suspendues au vingt-septième jour du traitement.

Le malade avait reçu 540 cc. de sérum.

Progressivement l'amélioration continua et deux mois après la fin du traitement, le malade est à peu près complètement guéri, ne conservant qu'un peu de faiblesse des membres supérieurs.

OBSERVATION XVIII

(D^r SICARD. *Soc. méd. des hôpit.*, déc. 1907.)

Homme de 35 ans, soigné par le docteur Dellac, de Ville-neuve-Saint-Georges.

Après une angine classique, traitée classiquement par le sérum et guérison consécutive, apparaît vers la troisième semaine de la paralysie du voile.

Les troubles paralytiques ne tendent pas à s'étendre aux membres supérieurs et inférieurs.

Malgré des injections de strychnine, de cacodylate de soude, malgré un traitement électrique prolongé, le malade succombe à l'évolution progressive des troubles bulbaires, deux mois après le début de la paralysie.

OBSERVATION XIX

(D^{rs} DESCOS et VIAL. *Loire méd.*, juin 1908.)

M^{lle} M..., 35 ans, sans profession.

Rien à noter dans les antécédents héréditaires et personnels, si ce n'est une légère prédisposition névropathique.

10 avril. — Premier examen. La malade en est au huitième jour d'une angine considérée jusque-là comme non diphtérique.

Lésions locales considérables; volumineux œdème du voile, des piliers, des amygdales sur lesquels ulcérations d'aspect et d'odeur gangréneux. Notamment excavation profonde creusée dans l'amygdale gauche à travers le pilier correspondant.

Maximum de troubles fonctionnels.

Etat général peu compromis.

Température : 38°.

Urines normales.

Traitement : diète lactée. Eau oxygénée. Chlorate de potasse.

15 avril. — Déglutition toujours douloureuse et mécaniquement très pénible.

Apparition du nasonnement.

On peut encore se demander si ces troubles ne sont pas dus aux lésions locales.

Œdèmes et ulcérations.

Du 18 au 26 avril. — Même état aggravé d'albuminurie abondante.

5 mai. — Disparition de l'albumine. Extinction de l'inflammation locale. Disparition de l'œdème. Cessation des phénomènes douloureux. Nasonnement. Difficulté de la déglutition. Rejet des aliments par les fosses nasales. Il s'agit bien décidément de phénomènes paralytiques précis.

Traitement, strychnine.

10 mai. — Paralysie de la langue, de l'accommodation, des membres supérieurs, puis inférieurs.

Juin. — Les paralysies du voile du palais, du pharynx et de l'accommodation régressent, tandis que celle des membres s'aggrave jusqu'à être complète vers le 20 juin. On doit porter la malade.

Juillet. — Au commencement de juillet, elle ne peut même plus détacher les membres du plan du lit.

Traitement : strychnine, courants interrompus.

Cependant les paralysies pharyngée, linguale et oculaire ont complètement disparu.

12 juillet. — Apparition des troubles graves liés à une ébauche de paralysie des muscles respiratoires, avec accélération et intermittences du pouls.

On fait de la caféine.

13 juillet. — La malade est vue avec M. le docteur Descos. Les troubles respiratoires et circulatoires sont un peu amenés.

Limitation douloureuse des inspirations sans signes stéthoscopiques.

Pouls rapide : 100-110, mais régulier et hypotendu.

Paralysie absolue des membres supérieurs et inférieurs.

Flaccidité, mais sans atrophie, des masses musculaires.

Réflexes nuls.

Températures et urines normales.

Notons localement la persistance de l'excavation encore considérable, bien que très diminuée, signalée au niveau de l'amygdale et du pilier gauches.

On institue le traitement par les injections copieuses et systématiques de sérum antidiphthérique.

On injecte successivement :

Le 13 juillet : 30 cc.

Le 15 juillet : 20 cc.

Le 18 juillet : 20 cc.

Le 20 juillet : 20 cc.

Le 22 juillet : 20 cc.

Une ébauche de mouvement se dessine dès le 16 juillet, mais ne s'accroît pas sensiblement jusqu'au 22. A partir de cette date les progrès se complètent rapidement.

On note :

30 juillet. — Progression au bras d'un aide.

4 août. — Progression sans appui.

9 août. — La malade fait le tour de sa chambre.

12 août. — Sortie au jardin.

29 août. — Excursion de 1 kilomètre en terrain accidenté. Toujours absence de réflexes.

La malade n'est plus vue qu'au mois de janvier 1908. Etat normal, sauf peut-être un peu moins de résistance à la fatigue, et essoufflement plus facile.

Réflexes normaux ; ceux-ci n'ayant, au dire de la malade qui sait les rechercher, commencé à reparaitre que depuis deux mois environ.

OBSERVATION XX (inédite)

(Due à l'obligeance du Dr CHAMBARD-HÉNON et de M. le Pr WEILL.)

Mathilde G..., 5 ans, cours Vitton, Lyon.

Enfant vigoureuse, très gâtée.

27 décembre 1907. — Appelée à 7 heures du soir, je vois l'enfant : dysphagie, tire cependant bien la langue ; fièvre 39°5 ; agitation.

L'isthme du gosier est rouge, enflammé, avec un point blanc sur l'amygdale droite.

Suppositoire de quinine et pyramidon.

28 décembre. — Au jour, aspect clinique de l'angine

diphthérique ; deux heures après injection de sérum de Roux de 10 cc. J'envoie une culture au laboratoire Mérieux.

29 décembre. — M. Mérieux confirme le diagnostic, c'est bien au microbe de Lœffler que nous avons affaire.

Les fausses membranes sont tombées, la fièvre est nulle. Je prescris lavages et gargarismes.

30 décembre. — Je cesse de voir l'enfant. Régime tonique. Quinquina.

A partir du 20 janvier 1908, l'enfant se plaint de ses jambes qui lui font mal et se lassent vite.

1^{er} février. — On est obligé de porter l'enfant pour lui faire monter les escaliers. Elle a la déglutition difficile, elle mange peu, elle est triste.

Le 7 février, M. le professeur Weill est consulté à son cabinet. Il prescrit un traitement tonique et me prie de faire tous les deux jours une injection de sérum de Roux.

Injectons les 8, 10 et 12 février à la dose de 10 cc. chacune.

A partir de ce moment la situation s'améliore progressivement et rapidement.

Le 15 mars, on me consulte sur l'opportunité d'un voyage et d'un séjour dans le Midi.

On emmène l'enfant toute joyeuse et bien portante.

CHAPITRE III

Essais de pathogénie.

La pathogénie des paralysies diphtériques est restée pendant longtemps soumise aux seules données de la clinique et de l'anatomie pathologique. Depuis la découverte du bacille de Loeffler, l'expérimentation a ouvert le champ aux recherches des savants et a donné naissance à des théories nombreuses et surtout plus exactes. Cependant, si la pathogénie des paralysies diphtériques s'est considérablement précisée, elle est loin d'être encore définitive, comme il ressort de l'important travail de M. Babonneix (thèse de Paris, 1904). C'est pourquoi devant les faits cliniques qui ont été rapportés jusqu'ici, il nous a paru intéressant de nous demander si ces résultats thérapeutiques dus au sérum ne pouvaient pas jeter un jour nouveau sur la pathogénie de ces accidents.

En un mot, le sérum agissant d'une façon indéniable sur ces paralysies, cette action peut-elle nous éclairer sur leur nature exacte ?

Qu'il nous suffise de rappeler brièvement les théories émises et acceptées jusqu'à présent.

Pour MM. Roux et Yersin, le bacille de Loeffler reste localisé au niveau des fausses membranes; il n'envahit jamais l'organisme, mais sécrète un poison, une toxine soluble qui dialyse dans les capillaires et passe dans la

.

circulation générale. Ces auteurs sont parvenus à reproduire exactement le tableau des paralysies diphtériques chez des animaux auxquels ils avaient injecté le liquide filtré d'une culture de bacilles de Loeffler, c'est-à-dire privé de tout microorganisme. En un mot, la paralysie diphtérique est le résultat d'une intoxication sanguine. C'est la théorie aujourd'hui devenue classique.

Elle fut cependant précisée et Mya (in *Revue de Neurologie*, 1899) dit que « les expériences de Luisada et Pacchioni ayant montré que la toxine diphtérique, mise au contact direct du tissu des animaux immunisés, produit des lésions qui vont se propageant le long des conducteurs, on peut supposer que les toxines élaborées par une diphtérie grave ont atteint les nerfs voisins du siège de la lésion et continuent à se propager, alors que tout phénomène local a régressé ».

Cependant, des travaux plus récents ont donné lieu à une théorie toute différente. C'est ainsi que pour MM. Barbier, Tollemmer, Richardière et Ullmann, Coccurat, Zacchini, les paralysies diphtériques ne sont plus d'ordre toxique, mais bien d'ordre bactérien : elles relèveraient de l'action sur les centres nerveux du bacille lui-même. En effet, M. Barbier aurait retrouvé dans le bulbe et la protubérance des bacilles virulents. M. Babonneix, qui traite de la question dans son remarquable travail inaugural (*loc. cit.*), ne conclut pas et dit que les deux théories peuvent être admises.

Plus récemment, en septembre 1904, M. Rist, faisant connaître les résultats d'expériences faites sur les cobayes, arrive aux conclusions suivantes : « Il existe dans le protoplasma bacillaire une substance mani-

festement toxique, lentement diffusible et à action tardive. Ce poison des corps bactériens, cette *endotoxine* diffère de la toxine soluble contre laquelle sont immunisés les animaux fournisseurs de sérum.

« Elle ne subit pas l'action préventive et neutralisante de ce sérum, même lorsque celui-ci est administré à des doses considérables. »

En un mot, M. Rist différencie l'*exotoxine*, toxine soluble, et l'*endotoxine*; la première pouvant être neutralisée par le sérum antitoxique, la deuxième ne l'étant pas.

Cette opinion de M. Rist ne devait pas tarder à être mise brutalement en échec par l'évidence des faits cliniques. En effet, si cette opinion était exacte, le sérum antidiphtérique, qui est une antitoxine soluble devrait être sans action sur ces paralysies. Or la constatation des résultats obtenus nous prouve le contraire, puisque la plus grande majorité des cas de paralysies a guéri rapidement. Nous sommes obligé de reconnaître que le sérum antitoxique agit sur les paralysies tardives, sur celles qui, suivant M. Rist, sont dues à l'endotoxine microbienne, aussi bien qu'il agit sur celles dues à l'exotoxine.

En présence d'une telle constatation, on serait tout naturellement tenté de conclure que la théorie de M. Rist, n'est pas l'expression de la vérité, que la plupart des paralysies diphtériques sont dues à l'exotoxine, puisque le sérum a une action manifeste sur elles. Or, il serait tout à fait injuste de méconnaître la valeur de cette théorie, qui s'appuie à la fois sur la clinique et l'expérimentation.

La solution du problème nous paraît tout autre et semble bien jaillir de l'intéressante discussion entre MM. Rist, Dopter et Netter, qui suivit la communication de M. Comby, à la Société médicale des hôpitaux de Paris (17 mai 1907).

Devant les faits si intéressants rapportés par M. Comby, M. Rist, se basant sur le nombre assez considérable de paralysies qui surviennent chez des malades traités déjà par des doses considérables de sérum antitoxique et sur lesquelles le sérum n'exerce donc aucune action préventive, maintient l'opinion qu'il émettait trois ans auparavant et dit : « Il me paraît difficile que ces paralysies soient dues à la toxine soluble. J'ai démontré que chez l'animal on peut, après immunisation préventive contre la toxine soluble par l'antitoxine, provoquer des paralysies par l'inoculation de corps de bacilles débarrassés de la toxine soluble. Et ces paralysies ont précisément le caractère de celles qu'on observe en clinique humaine : elles sont tardives, variables et incomplètes. Ces caractères, on n'est jamais parvenu à les reproduire au moyen de la toxine soluble. »

Du reste, M. Dopter confirme cette opinion en rappelant que « deux ans auparavant (Soc. médic. des hôpitaux, mars 1905), il a montré, au sujet de l'action locale des pastilles de sérum de Martin sur la persistance du bacille de Lœffler dans la gorge, que ces pastilles amènent en quelques jours la disparition du germe et que, de plus, elles sembleraient bien avoir une action préventive manifeste contre les paralysies tardives du voile du palais. Or, le sérum contenu dans les pastilles de Martin est non pas antitoxique, mais *antimicrobien* ».

C'est alors que M. Netter se range également à l'avis de M. Rist, en disant que « les expériences de ce dernier montrent bien que les paralysies semblent plus en rapport avec les endotoxines sécrétées par le corps des bacilles, qu'avec la toxine diphtérique, qu'elles expliquent à merveille comment le sérum peut être insuffisant à prévenir et à guérir les paralysies ». Cependant, devant les observations si concluantes apportées par M. Comby, il ajoute — et nous ne saurions trop insister sur l'intérêt de ces paroles — : « Les faits et les théories ne sont d'ailleurs nullement inconciliables. Sans doute les toxines sécrétées par les microbes diffèrent des endotoxines contenues dans le corps des bacilles; *mais dans les ballons où on cultive les bacilles diphtériques, les bacilles morts dégagent sans doute par la macération une partie de leurs endotoxines et les chevaux immunisés au moyen de ces cultures donnent un sérum qui n'est pas inefficace contre ces produits bactériens.* »

Nous n'avons pas cru pouvoir mieux faire que de rapporter ici les paroles mêmes de MM. Rist, Dopter et Netter, de crainte d'en affaiblir la portée.

Nous ne nous permettrons pas plus de les discuter que d'en tirer un jugement définitif et nous nous contenterons de résumer ce chapitre en disant que les faits cliniques sont venus nous démontrer avec assez d'évidence que le sérum agit sur toutes les paralysies diphtériques, qu'elles soient dues aux exotoxines ou aux endotoxines, que cette action tendrait bien à prouver qu'il est à la fois *antitoxique* et *antimicrobien* et qu'alors ces deux propriétés, une fois admises, expliqueraient son action et justifieraient son emploi.

CHAPITRE IV

Discussion de la méthode.

La seule connaissance des faits cliniques que nous avons recueillis, la simple constatation des résultats auxquels on est arrivé, suffiraient déjà amplement à justifier la méthode de traitement que nous étudions ici.

Néanmoins, on ne saurait accepter d'emblée une méthode sans en avoir discuté tous les points, sans en avoir envisagé toutes les conséquences, sans s'être, en un mot, entouré de toutes les garanties possibles. Et c'est justement aux objections qui ne peuvent manquer d'être faites que nous nous proposons de répondre maintenant.

Nous ne voulons citer que pour mémoire l'opinion de certains adversaires de la sérothérapie, qui ne tendrait rien moins qu'à prouver que les paralysies diphtériques, loin d'avoir diminué avec la sérothérapie, sont plus fréquentes qu'autrefois. Ce n'est certes pas là la pensée du plus grand nombre de cliniciens, la sérothérapie ayant déjà fait ses preuves depuis trop longtemps.

Mais, même en admettant que cette remarque soit justifiée, elle serait toute à l'honneur du sérum. En effet, comme l'a très judicieusement fait remarquer M. Comby, « avant la sérothérapie, la mortalité diphtérique était

énorme et les malades disparaissaient avant la phase des accidents paralytiques, qui sont tardifs. Aujourd'hui, grâce au sérum, beaucoup de malades survivent à leur diphtérie et les paralysies peuvent se produire ». En tout cas, ce n'est pas l'action préventive du sérum qui est en cause, mais son action curative et, sur ce point, nous avons essayé de nous expliquer suffisamment dans le chapitre précédent. Il ne s'agit pas de savoir si le sérum peut empêcher l'apparition des accidents paralytiques au cours de la diphtérie — la clinique nous montre que non dans la majorité des cas (peut-être bien parce que, habituellement, on n'emploie que des doses insuffisantes) — mais bien si le sérum peut faire rétrocéder ces accidents une fois établis; et cette propriété ne peut plus être mise en doute.

Une autre objection, plus sérieuse, se présente à nous: les paralysies diphtériques guérissent toutes seules dans la plupart des cas, comme chacun sait, et l'influence du sérum n'est-elle pas alors illusoire devant cette tendance naturelle à la guérison ?

Cette réalité clinique mérite de nous arrêter.

Il existe deux catégories de paralysies diphtériques : 1° les unes, précoces, apparaissant au début de l'affection locale, du cinquième au dixième jour, se localisant le plus généralement en un point, le voile du palais, et dont la symptomatologie se mêle à celle de l'angine; 2° les autres, tardives, surviennent beaucoup plus tard, du vingtième au quarantième jour, alors que tous les phénomènes locaux ont régressé ou même disparu, se localisant également de préférence au voile du palais, mais pouvant se généraliser lentement et envahir succes-

sivement dans un ordre, qui n'est pas immuable, les différentes régions : membres inférieurs, membres supérieurs, sphincters, muscles de la respiration et de l'accommodation, etc... Or, on voudra bien nous accorder que si les premières ont une tendance naturelle à la guérison spontanée, il n'en est pas de même des secondes : celles-ci, résistant souvent aux anciens traitements, s'étendent et se généralisent, évoluant avec plus ou moins de lenteur vers les accidents mortels cardio-bulbaires. C'est ce qui ressort des nombreuses observations que nous avons parcourues, comme de celles que nous avons citées. C'est ce que prouvent également les différentes statistiques que nous avons pu consulter et dont nous ne citerons que la plus récente, celle de M. Haushalter (Société de méd. de Nancy, février 1907), qui, sur 11 cas de paralysies diphtériques, non traitées par le sérum, a observé 4 morts, soit plus de 35 % de mortalité. Enfin, les deux observations rapportées par M. Sicard, et que nous avons tenu à consigner ici (obs. IX et XVIII), sont assez concluantes.

Mais alors, dira-t-on, ce traitement n'est applicable qu'à une catégorie de paralysies diphtériques, aux paralysies tardives graves du fait de leur généralisation; il devient inutile pour les paralysies précoces et localisées ? A cela nous répondrons simplement : Pouvons-nous savoir si une paralysie, même précoce, qui débute généralement par le voile du palais, restera localisée à ce niveau; si elle ne s'étendra pas, au bout d'un temps plus ou moins long, pour se généraliser progressivement, devenant, de ce fait, sans cesse plus grave et plus inquiétante ? Certaines de nos observations ne sont-elles pas

là pour nous prouver que c'est bien malheureusement ce qui se produit le plus souvent ? Alors, pourquoi attendre, pourquoi différer un traitement et reculer ainsi les chances d'une guérison plus certaine et surtout plus rapide ? Ce serait agir bien peu dans l'intérêt du malade et nous n'hésitons pas à conclure que la sérothérapie doit être instituée immédiatement, dans tous les cas de paralysie diphtérique.

Les faits cliniques que nous rapportons démontrent en outre que dans certains cas il faut savoir frapper fort et répéter les injections de sérum aussi longtemps que le réclame l'état du malade. La remarquable observation de MM. Sicard et Barbé (obs. XVII), où la guérison du malade fut obtenue avec une quantité globale de 540 cc., injectés en 27 jours, en est la preuve, surtout si on la rapproche des trois autres observations (obs. V, IX et XVIII), où trois cas de paralysies diphtériques généralisées, l'un, non soumis à la sérothérapie et les deux autres traités par le sérum à *doses trop timides*, ont eu une évolution mortelle.

Cette remarque, qui prend dès lors toute l'importance d'un principe dans la conduite de notre méthode, ne peut manquer de soulever une autre objection : ce traitement intensif, à hautes doses, et prolongé, n'est-il pas sans danger ? Ne peut-il pas donner lieu à des accidents sériques graves tels que son application soit impossible ? Faisons remarquer aussitôt que chez le malade de M. Sicard, même après la dose formidable de sérum injecté, *il ne survint aucun accident sérique, aucune réaction locale ou générale.*

Ne voulant pas prendre cependant ce cas vraiment

extraordinaire comme critérium, passons en revue les observations que nous rapportons dans ce travail. Nous voyons que sur 18 cas de paralysies diphtériques traitées par des injections de sérum à des doses variant entre 30 cc. et 200 cc., il ne s'est produit *qu'une* fois des accidents sériques chez une malade de M. Comby. Ces accidents ont consisté en une albuminurie éphémère et en une éruption sérique morbilliforme sans importance. Dans la plupart des cas signalés antérieurement à ceux que nous avons collationnés, les rares accidents sériques qui étaient apparus ont consisté également en des éruptions à forme urticarienne d'une durée très courte et d'un pronostic toujours bénin. Beaucoup plus rarement on a eu à observer des douleurs articulaires et musculaires sans aucune gravité. En ce qui concerne l'albuminurie, que certains auteurs ont voulu attribuer au sérum, elle nous paraît être bien plutôt le fait de l'intoxication diphtérique elle-même, ou des intoxications streptococciques secondaires, comme l'a établi M. Sevestre et les statistiques de M. Joubert (thèse de Paris, 1899), qui démontrent que non seulement le sérum ne fait pas apparaître l'albumine, mais qu'il favorise la disparition de l'albuminurie préexistante.

En somme, dans la plupart des cas, nous voyons la sérothérapie intensive ne s'accompagner d'aucun accident et quand ceux-ci se produisent, ils sont passagers et bénins et ne doivent en rien porter préjudice à cette méthode de traitement.

Ces constatations relatives aux injections de sérum antidiphtérique à hautes doses nous amènent à envisager à ce propos un phénomène très nouveau et très

curieux, signalé en 1902 par M. Richet : l'*anaphylaxie*.

Rappelons brièvement en quoi consiste l'anaphylaxie. Quand on fait deux injections du même poison à doses égales, à un mois de distance, l'organisme peut réagir moins intensément à la deuxième injection : c'est l'immunité; mais pour certains poisons, il réagit davantage, c'est l'anaphylaxie. M. Richet constata le premier ce fait pour le poison des actinies. M. Lesné confirme le fait pour le sérum des animaux normaux. Il constate que si on fait deux injections de sérum sur le même enfant, la deuxième injection détermine une réaction beaucoup plus grave que la première. Enfin, M. Arthus (Société de Biologie, 1903) a avancé que « si le sérum du cheval n'est pas toxique pour le lapin normal, il le devient pour le lapin anaphylactisé : après une série d'injections de 5 cc. de sérum de cheval, on observe, au point de la dernière injection, une infiltration œdémateuse, des abcès aseptiques, de la gangrène. Enfin, au bout de six à huit injections, une nouvelle injection de 2 cc. de sérum de cheval dans la veine de l'oreille tue le lapin ». Or, ce phénomène de l'anaphylaxie ne se produit pas chez l'homme, à propos du sérum antidiphtérique, qui est du sérum de cheval. Les faits cliniques sont là suffisamment éloquents pour nous le prouver. M. Marfan (Société médic. des hôpitaux, juillet 1904) a constaté le fait en remarquant que les quelques accidents sériques observables chez l'homme se produisent aussi bien à la première injection qu'à la deuxième et en apportant un fait des plus probants : « Une petite fille de 8 ans a été gardée pendant deux ans au pavillon de la diphtérie pour un cas de sténose laryngée intéressant. Pour qu'elle ne

prenne pas la diphtérie, je lui ait fait faire une injection de sérum de 5 cc. tous les mois, soit 24 injections en tout. Or, jamais elle n'a présenté le moindre accident sérique et elle n'a jamais pris la diphtérie. »

M. Marfan termine sa communication par ces paroles : « J'ai tenu à faire ces remarques pour qu'on n'invoque pas les expériences de M. Arthus contre la pratique des injections répétées de sérum, pratique nécessaire dans quelques cas. » L'année suivante, MM. Marfan et Le Play (Société médic. des hôpitaux, 1905, p. 274); reprenant la même question, maintenaient la remarque déjà faite, à savoir « que le phénomène d'Arthus (anaphylaxie) ne se produit pas chez l'homme dans les conditions où sont généralement faites et répétées les injections de sérum antidiphtérique ». En outre, faisant connaître les résultats de leurs recherches expérimentales, ils déclaraient « qu'on peut produire chez l'homme des phénomènes analogues aux phénomènes d'Arthus, en injectant du nouveau sérum de cheval à un sujet qui vient d'être atteint d'une urticaire intense et généralisée, à la suite d'injection antérieure de ce sérum. En effet, en cas d'urticaire intense, le sérum du malade mis en contact avec le sérum du cheval donne, *in vitro*, un précipité. Or, si on met ce sérum de cheval sous la peau du malade, il va être en contact avec la lymphe qui circule dans les mailles du tissu cellulaire sous-cutané; de ce contact, il va résulter une précipitation analogue à celle qui se produit *in vitro*; cette précipitation, se produisant dans le tissu cellulaire sous-cutané et pouvant se produire jusque dans les ganglions lymphatiques avoisinants, y engendrera un gonflement œdémateux avec ou sans rou-

geur ou ecchymoses ». M. Lemaire (thèse de Paris, 1906) a conclu également à une relation de cause à effet entre le pouvoir précipitant du sang des sujets soumis à la sérothérapie et l'apparition des phénomènes d'érythème ou d'urticaire. MM. Widal et Rostaine (Société médic. des hôpitaux, 1905) ont soutenu l'indépendance des deux phénomènes.

Préoccupés de cette question, MM. Sicard et Barbé (*loc. cit.*) ont vu que le sérum de leur malade présentait un tel pouvoir précipitant vis-à-vis du sérum antidiphthérique, que deux mois après la dernière injection, la réaction de précipitine existait nettement. Or, ce malade n'ayant jamais présenté aucun accident séro-toxique local ou général, cette constatation viendrait à l'appui de la thèse de MM. Widal et Rostaine.

On voit que cette question de l'anaphylaxie, en ce qui concerne le sérum antidiphthérique, est encore loin d'être résolue d'une façon définitive. En raison de son importance, nous avons cru devoir l'envisager ici : on nous permettra de ne pas nous y étendre davantage, ne voulant pas sortir du cadre modeste que nous nous sommes tracé. En ne voulant voir que les faits cliniques, qu'il nous suffise de constater simplement, après MM. Marfan et Le Play, Sicard et Barbé, que les phénomènes d'anaphylaxie ne se produisent pas chez l'homme, dans les conditions où sont généralement faites et répétées les injections de sérum antidiphthérique.

CONCLUSIONS

I. — Toute paralysie diphtérique, qu'elle soit récente ou tardive, quelle qu'en soit la forme : localisée ou généralisée, doit être traitée immédiatement par les injections de sérum antidiphtérique.

II. — Ces injections, faites à la dose de 20 cc. chacune et plus, suivant l'âge du malade et suivant la gravité du cas, seront répétées tous les jours ou tous les deux jours jusqu'à ce que l'état du malade s'améliore d'une façon sensible et persistante.

Il faut frapper *vite* et *fort*, tout le succès de cette thérapeutique résidant dans ces deux conditions.

III. — Ce traitement intensif n'offre, dans la plus grande majorité des cas, aucun danger, ni même aucun inconvénient. Il s'applique à tous les malades, quel que soit leur âge, quelle que soit la forme de leur diphtérie, qu'ils aient été traités ou non préalablement par des injections de sérum antidiphtérique.

En effet, les résultats cliniques doivent prévaloir sur les considérations théoriques concernant la nature des paralysies diphtériques. Ils semblent prouver que : ou bien la plus grande partie de ces paralysies est due à

l'action de la toxine soluble, ou bien l'antitoxine diphtérique (sérum antidiphtérique) exerce ses propriétés neutralisantes aussi bien sur les endo que sur les exotoxines.

IV. — Les quelques accidents sériques qui ont pu être observés ont tous été bénins et passagers : ils ont consisté en érythèmes et œdèmes fugaces ou en phénomènes douloureux sans importance.

Quant aux phénomènes d'anaphylaxie, sur lesquels on a récemment attiré l'attention à propos des toxines et des antitoxines, les résultats actuels de l'expérimentation et de la clinique montrent qu'il n'y a pas lieu de les envisager dans les conditions où se pratiquent habituellement les injections de sérum antidiphtérique.

Vu :

Le Président de la Thèse,

WEILL.

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 3 juillet 1908.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHMIDT-RIMPLER. — Paralyse de l'accommodation traitée par le sérum de Behring. *Centralblatt für Prakt. Augenh.*, 1894.
- MONGOUR. — Des paralysies diphtériques dans leur rapport avec la sérothérapie. *J. de clin. et thérap. infantiles*, 1895.
- HAUSHALTER. — Congrès de Nancy, 1896.
- ROLLAND. — Traitement de la paralysie diphtérique par le sérum. *Poitou médical*, 1897.
- LANDOUZY. — La sérothérapie, 1898.
- PLICQUE. — Traitement des paralysies diphtériques. *Presse médicale*, 1898.
- FERRÉ et MONGOUR. — *Annales de médecine et chirurgie de Bordeaux*, 1898.
- MYA. — Pathogénie des paralysies diph. tardives. In *Recue de neurologie*, 1899.
- JOUBERT. — Thèse de Paris, 1899.
- MONGOUR. — *Journal de médecine de Bordeaux*, août 1900.
- DAGUE. — Thèse de Bordeaux, 1900.
- BALLAN. — Contribution à l'étude du traitement des paralysies diphtériques. Thèse de Bordeaux, 1901.
- BARBIER et LOBLIGEOIS. — Société médic. des hôpitaux de Paris, 1901.
- MOLINIÉ. — Sérothérapie intensive dans les cas de diphtérie grave. Thèse de Paris, 1901.
- AUBERTIN et BABONNEIX. — *Gaz. des Hôpitaux*, 1902.
- GINESTOUS. — *Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, 1902.
- BARBIER. — Soc. médic. des hôpitaux, janv. 1903.

- COMBY. — Soc. médic. des hôpitaux, janv. 1903.
- COMBY. — Valeur thérapeutique de la sérothérapie dans la diphtérie. *Arch. de méd. des enfants*, 1903.
- FERRÉ. — Du traitement des accidents paralytiques de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. *J. de méd. de Bordeaux*, p. 333, 1903.
- AUBINIÈRE. — Contribution à l'étude de la diphtérie prolongée. Th. de Paris, 1903.
- VERGELY. — *J. de méd. de Bordeaux*, 1903.
- SEVESTRE et MARTIN. — Art. diphtérie. In *Traité des maladies des enfants*, édit. 1904.
- BABONNEIX. — Paralysies diphtériques; clinique et expérimentation. Th. de Paris, 1904.
- BARBIER. — Soc. médic. des hôpitaux, 1904.
- COMBY. — Paralysies diphtériques guéries par le sérum. *Arch. de médecine des enfants*, juillet 1904.
- A.-B. MARFAN. — Absence d'anaphylaxie chez l'homme à la suite d'injections répétées de sérum antidiphtérique. Soc. médic. des hôpitaux, juillet 1904.
- RIST. — *Revue des maladies de l'enfance*, 1904.
- PILLON. — *Arch. de méd. des enfants*, 1905.
- MOURNIAC. — Du traitement des paralysies diphtériques tardives par les injections de sérum antidiphtérique. Th. de Paris, février 1905.
- CHAMBON. — *Année médic. de Caen*, mai 1905.
- DOPTER. — Soc. médic. des hôpitaux, mars 1905.
- MARFAN et LE PLAY. — Pathogénie des accidents sérothérapiques. Soc. médic. des hôpitaux, 1905, p. 274.
- WIDAL et ROSTAINE. — Pathogénie des accidents uriques. Soc. médic. des hôpitaux, 1905, p. 425.
- COMBY. — Société de pédiatrie, avril 1906.
- COMBY. — Soc. médic. des hôpitaux, juin 1906.
- FAGE. — La diphtérie prolongée. *Gaz. des Hôpitaux*, 23 juin 1906.
- MONGOUR. — Soc. de méd. et chir. de Bordeaux, 16 nov. 1906.
- SICARD. — Soc. de méd. des hôpitaux, 1906, p. 630.
- LEMAIRE. — Recherches cliniques et expér. sur les accidents séro-toxiques. Th. de Paris, 1906.

- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Conditions de persistance de l'immunité passive antidiphthérique. Soc. de Biologie, 21 juill. 1906.
- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Antitoxine et précipitine. Soc. de Biologie, 16. nov. 1906.
- HAUSHALTER. — Soc. de méd. de Nancy, 27 février 1907.
- COMBY. — Soc. médic. des hôpitaux, mai 1907.
- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Action empêchante d'un antisérum sur la production de précipitine. Soc. de Biologie, 20 juill. 1907.
- RIST-DOPTER-NETTER. — Soc. médic. des hôpitaux, mai 1907.
- SICARD et BARBÉ. — Soc. médic. des hôpitaux, déc. 1907.
- MARTIN. — *Bulletin médical*, 25 avril 1908.
- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Caractères de l'immunité passive conférée par le sérum-thérapie. *Presse médicale*, 20 mai 1908.
- DESCOS et VIAL. — *Loire médicale*, 15 juin 1908.

